The MAK Collection for Occupational Health and Safety

GMS PUBLISSO ZB MED-Publikationsportal Lebenswissenschaften

4-(2-Nitrobutyl)morpholin und 4,4′-(2-Ethyl-2-nitro-1,3-propandiyl)bismorpholin

MAK-Begründung, Nachtrag

A. Hartwig[1,*] MAK Commission[2,*]

1 *Vorsitz der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Institut für Angewandte Biowissenschaften, Abteilung Lebensmittelchemie und Toxikologie, Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Adenauerring 20a, Geb. 50.41, 76131 Karlsruhe*

2 *Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kennedyallee 40, 53175 Bonn*

* *E-Mail: A. Hartwig (andrea.hartwig@kit.edu), MAK Commission (arbeitsstoffkommission@dfg.de)*

Keywords

4-(2-Nitrobutyl)morpholin; 4,4′-(2-Ethyl-2-nitro-1,3-propandiyl)bismorpholin; Nase; Reizwirkung; Kanzerogenität; Formaldehydabspalter; Keimzellmutagenität; Sensibilisierung

Abstract

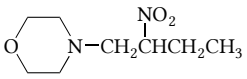
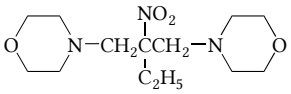
The German Senate Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area (MAK Commission) has re-evaluated 4-(2-nitrobutyl)morpholine (70% w/w) and 4,4′-(2-ethyl-2-nitro-1,3-propanediyl)bismorpholine (20% w/w) [2224-44-4; 1854-23-5] (mixture) with regard to its carcinogenicity and germ cell mutagenicity classification, its ability to be absorbed through the skin, its sensitization potential and whether an occupational exposure limit value (maximum concentration at the workplace, MAK value) can be derived. Relevant studies were identified from a literature search. The mixture is a formaldehyde releaser and is expected to undergo rapid hydrolysis in aqueous solution. For this reason, the local irritation is attributed to the hydrolysis products formaldehyde, 1-nitropropane, and possibly 3-nitropentylmorpholine. Carcinogenicity, toxicity and genotoxicity of 4-(2-nitrobutyl)morpholine and 4,4′-(2-ethyl-2-nitro-1,3-propanediyl)bismorpholine in the upper respiratory tract or nose, the likely target organs, have not been investigated. The substance has clastogenic potential in vitro, presumably due to the release of formaldehyde. Formaldehyde was classified in Carcinogen Category 4 because it induces tumours in nasal tissues at concentrations that exceed their detoxification capacity. As a formaldehyde releaser, 4-(2-nitrobutyl)morpholine and 4,4′-(2-ethyl-2-nitro-1,3-propanediyl)bismorpholine could be classified in Carcinogen Category 4. However, because it is not possible to derive a MAK value, the mixture has been assigned to Carcinogen Category 2 and given the footnote “Prerequisite for Category 4 in principle fulfilled, but insufficient data available for the establishment of a MAK or BAT value”. As there are no data for the systemic bioavailability and the formaldehyde that is released by hydrolysis in tissues, there is no experimental evidence that the formaldehyde reaches the germ cells. Therefore, the mixture of 4-(2-nitrobutyl)morpholine and 4,4′-(2-ethyl-2-nitro-1,3-propanediyl)bismorpholine has been classified in Category 3B for germ cell mutagens. The mixture is skin sensitizing. Skin contact is not expected to contribute significantly to systemic toxicity.

Citation Note:
Hartwig A, MAK Commission. 4-(2-Nitrobutyl)morpholin und 4,4′-(2-Ethyl-2-nitro-1,3-propandiyl)bismorpholin. MAK-Begründung, Nachtrag. MAK Collect Occup Health Saf. 2025 Jun;10(2):Doc026. https://doi.org/10.34865/mb222444kmxd10_2ad

Manuskript abgeschlossen:
19 Mrz 2024

Publikationsdatum:
30 Jun 2025

Lizenz: Dieses Werk ist lizenziert unter einer Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz.

MAK-Wert	–
Spitzenbegrenzung	–
Hautresorption	–
Sensibilisierende Wirkung (1993)	**Sh**
Krebserzeugende Wirkung (2024)	**Kategorie 2**[a)]
Fruchtschädigende Wirkung	–
Keimzellmutagene Wirkung (2024)	**Kategorie 3 B**
EKA	–
Synonyma	**4-(2-Nitrobutyl)morpholin:** *N*-(2-Nitrobutyl)morpholin **4,4′-(2-Ethyl-2-nitro-1,3-propandiyl)bismorpholin:** 4,4′-(2-Ethyl-2-nitrotrimethylen)dimorpholin 4,4′-(2-Ethyl-2-nitropropan-1,3-diyl)bismorpholin
Chemische Bezeichnung (IUPAC-Name)	4-(2-Nitrobutyl)morpholin 4-[2-(Morpholin-4-ylmethyl)-2-nitrobutyl]morpholin
CAS-Nr.	**4-(2-Nitrobutyl)morpholin:** 2224-44-4 **4,4′-(2-Ethyl-2-nitro-1,3-propandiyl)bismorpholin:** 1854-23-5
Formel	 $C_8H_{16}N_2O_3$  $C_{13}H_{25}N_3O_4$
Molmasse	**4-(2-Nitrobutyl)morpholin:** 188,2 g/mol **4,4′-(2-Ethyl-2-nitro-1,3-propandiyl)bismorpholin:** 287,4 g/mol
Schmelzpunkt	ca. 10,5 °C (The Dow Chemical Company 2018)
Siedepunkt bei 1013 hPa	174,9 °C (The Dow Chemical Company 2018)
Dichte bei 25 °C	1,1 g/cm^3 (The Dow Chemical Company 2018)
Dampfdruck bei 25 °C	0,0104 hPa (The Dow Chemical Company 2018)
log K_{OW}	k. A.
Löslichkeit	11 g/l Wasser (Greim 1994)
pH-Wert	9,5–10 (The Dow Chemical Company 2018)
Hydrolysestabilität	bei pH-Werten < 6 Zerfall vorwiegend in Morpholin, Formaldehyd und 1-Nitropropan (Greim 1994), evtl. auch 3-Nitropentylmorpholin

Einsatzverbote	uneingeschränktes Verwendungsverbot seit 1993; siehe TRGS 611, GefStoffV, Verwendungsbeschränkungen für wassermischbare bzw. wassergemischte Kühlschmierstoffe, bei deren Einsatz N-Nitrosamine auftreten können (Hartwig und MAK Commission 2023 a) Das Gemisch ist im Rahmen von REACH lediglich vorregistriert (ECHA 2023).

[a)] Voraussetzung für Kategorie 4 prinzipiell erfüllt, aber Daten für MAK- oder BAT-Wert-Ableitung nicht ausreichend

Hinweis: Nitrosaminbildner, Formaldehydabspalter, kann gleichzeitig als Dampf und Aerosol vorliegen

Es liegen eine Begründung (Greim 1994) und ein Nachtrag (Greim 2000 a) zur Spitzenbegrenzung vor. In diesem Nachtrag erfolgt eine Neubewertung der Daten zur Formaldehydabspaltung nach aktuellem Vorgehen der Kommission (DFG 2024). Unter diesem Aspekt werden in diesem Nachtrag nur die bewertungsrelevanten Endpunkte reevaluiert.

Die Begründung aus dem Jahr 1994 bezieht sich ausschließlich auf das Handelsprodukt Bioban^{TM}P-1487 bestehend aus 70 Gew.-% 4-(2-Nitrobutyl)morpholin, 20 Gew.-% 4,4′-(2-Ethyl-2-nitro-1,3-propandiyl)bismorpholin und 10 Gew.-% inerten Bestandteilen. In wässrigen Lösungen von Bioban^{TM}P-1487 wurden N-Nitrosodiethanolamin und N-Nitrosomorpholin nachgewiesen, die als kanzerogen eingestuft sind (Greim 1994). Es liegen keine neuen Daten vor.

Allgemeiner Wirkungscharakter

Das Gemisch aus 4-(2-Nitrobutyl)morpholin und 4,4′-(2-Ethyl-2-nitro-1,3-propandiyl)bismorpholin ist ein Formaldehydabspalter und Nitrosaminbildner. Der vermutlich kritische Effekt ist daher die kanzerogene Wirkung und lokale Reizwirkung von freigesetztem Formaldehyd am Atemtrakt. Das unverdünnte Gemisch wirkt an der Haut stark reizend, am Auge ätzend und es ist hautsensibilisierend.

Im Salmonella-Mutagenitätstest, im UDS-Test an primären Rattenhepatozyten und im Chromosomenaberrationstest an CHO-Zellen führt das Gemisch nicht zu genotoxischen Effekten. Ein TK$^{+/-}$-Test in Mauslymphomzellen ist positiv. Ein In-vivo/in-vitro-UDS-Test an Hepatozyten nach oraler Verabreichung des Gemisches an F344-Ratten ist ebenso negativ wie ein Maus-Mikronukleustest mit oraler Gabe.

Studien mit wiederholter inhalativer Gabe, Untersuchungen zur Reproduktionstoxizität und zur Kanzerogenität fehlen.

Wirkungsmechanismus

Das Gemisch ist ein Formaldehydabspalter. Dies erklärt seine Reizwirkung und die genotoxische Wirkung im Maus-Lymphom-Test.

Toxikokinetik und Metabolismus

4-(2-Nitrobutyl)morpholin ist hydrolytisch instabil mit einer Halbwertszeit von zehn Minuten, 4,4′-(2-Ethyl-2-nitro-1,3-propandiyl)bismorpholin hat Halbwertszeiten von 22 Stunden bei einem pH-Wert von 5, 45 Stunden bei pH 7 und 46 Stunden bei pH 9 (US EPA 2015). Es gibt keine experimentellen Untersuchungen zur dermalen Resorption von 4-(2-Nitrobutyl)morpholin und 4,4′-(2-Ethyl-2-nitro-1,3-propandiyl)bismorpholin. Da für das Gemisch Angaben zu Molmasse und log K_{OW} fehlen, können Berechnungen mit Modellen nur anhand der Einzelsubstanzen erfolgen. Die mit Hilfe des EpiSui-

te-Programmes (US EPA 2022) berechneten log K_{OW}-Werte betragen 0,18 für 4-(2-Nitrobutyl)morpholin und −0,54 für 4,4′-(2-Ethyl-2-nitro-1,3-propandiyl)bismorpholin.

In dem Gemisch sind 70 % 4-(2-Nitrobutyl)morpholin (M = 188,2 g/mol) und 20 % 4,4′-(2-Ethyl-2-nitro-1,3-propandiyl)bismorpholin (M = 287,4 g/mol) enthalten. Bei einer gesättigten wässrigen Lösung mit 11 g Gemisch/l Wasser entspricht dies ca. 7,7 g 4-(2-Nitrobutyl)morpholin und 2,2 g 4,4′-(2-Ethyl-2-nitro-1,3-propandiyl)bismorpholin (Greim 1994).

Eine gesättigte ca. 1%ige wässrige Lösung sollte aufgrund der hohen Verdünnung nicht mehr reizend wirken, da gemäß CLP-Verordnung (Europäisches Parlament und Europäischer Rat 2008) eine 5%ige Lösung eines Stoffs der Hautreizungskategorie 2 nicht als reizend einzustufen ist.

Modellrechnungen nach IH SkinPerm v2.04 (Tibaldi et al. 2014) und Fiserova-Bergerova et al. (1990) liefern für 4-(2-Nitrobutyl)morpholin (7,7 g/l) unter Standardbedingungen (60 Minuten Expositionsdauer, 2000 cm^2 exponierte Hautfläche) transdermale Fluxe von 1,6 bzw. 6,8 µg/cm^2 und Stunde sowie Gesamtaufnahmen von 3,3 bzw. 13,6 mg. Die gleiche Berechnung ergibt für 4,4′-(2-Ethyl-2-nitro-1,3-propandiyl)bismorpholin (2,2 g/l) unter Standardbedingungen transdermale Fluxe von 0,07 bzw. 0,12 µg/cm^2 und Stunde sowie Gesamtaufnahmen von 0,13 bzw. 0,24 mg. Nicht berücksichtigt wurde dabei eine zu vermutende rasche Hydrolyse des Gemisches im sauren Milieu der Hautoberfläche, die einer Resorption der unzersetzten Verbindungen entgegenwirkt.

Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

Genotoxizität

In vitro

Im Salmonella-Mutagenitätstest, im UDS-Test an primären Rattenhepatozyten und in einem Chromosomenaberrationstest an CHO-Zellen führte das Gemisch bis zu zytotoxischen Konzentrationen weder mit noch ohne Zusatz metabolischer Aktivierung zu genotoxischen Effekten (Greim 1994).

In einem zweiten Mutagenitätstest mit dem Gemisch an den Salmonella-typhimurium-Stämmen TA98, TA100, TA1535 und TA1537 mit Konzentrationen von 0,007; 0,029; 0,12; 0,47; 1,88 und 7,5 mg/Platte mit und ohne Zusatz eines metabolischen Aktivierungssystems wurden bis zur höchsten Konzentration, die zytotoxisch wirkte, ebenfalls keine erhöhten Mutantenzahlen induziert (CalEPA 2010).

Ein $TK^{+/-}$-Test in Mauslymphomzellen (L5178Y $TK^{+/-}$) wurde mit Konzentrationen des Gemisches von bis zu maximal 4 µg/ml ohne und bis zu 9 µg/ml mit Zusatz eines metabolischen Aktivierungssystems durchgeführt. Höhere Konzentrationen waren zytotoxisch. Die Ergebnisse mit metabolischer Aktivierung zeigten einen konzentrationsabhängigen Anstieg der Mutationshäufigkeit (CalEPA 2010). Angaben, ob große oder kleine Kolonien gebildet wurden, fehlen.

In vivo

Ein In-vivo/In-vitro-UDS-Test mit dem Gemisch an Hepatozyten von je fünf bis sieben männlichen F344-Ratten, denen oral einmalig 0 (Maiskeimöl), 450 oder 900 mg/kg KG verabreicht wurden, verlief negativ. Die Positivkontrolle zeigte ein funktionierendes Testsystem an (CalEPA 2010).

Für einen Mikronukleustest mit dem Gemisch erhielten jeweils zehn (sechs in der Kontrolle) männliche CD-1-Mäuse pro Gruppe 0 (Maiskeimöl), 125, 250 oder 500 mg/kg KG an zwei aufeinanderfolgenden Tagen oral verabreicht. Die Untersuchung erfolgte 24 Stunden später. Für drei der Tiere wirkte die höchste Dosis letal, neun Tiere zeigten verminderte Aktivität, der prozentuale Anteil an PCE (polychromatische Erythrozyten) war vermindert. Es trat bei den exponierten Tieren im Vergleich zu den Kontrolltieren keine erhöhte Inzidenz an Mikronuklei auf. Die Positivkontrolle zeigte ein funktionierendes Testsystem an (CalEPA 2010). Im Hinblick auf die berichtete Instabilität der Testsubstanz im sauren

pH-Bereich kann nicht ausgeschlossen werden, dass diese bereits im Magen zerfiel und Formaldehyd dort abreagierte und das Knochenmark nicht erreichte.

Kanzerogenität

Hierzu liegen keine Daten vor.

Bewertung

Kritische Effekte sind die kanzerogene und lokal reizende Wirkung des Hydrolyseprodukts Formaldehyd sowie die mögliche Nitrosaminbildung mit ebenfalls kanzerogener Wirkung.

Krebserzeugende Wirkung. Es liegen keine Untersuchungen der krebserzeugenden Wirkung für das Gemisch aus 4-(2-Nitrobutyl)morpholin und 4,4′-(2-Ethyl-2-nitro-1,3-propandiyl)bismorpholin vor. In dem Gemisch ist eine Nitrosaminbildung möglich. Nitrosamine wirken kanzerogen (Henschler 1987).

Das Gemisch ist ein Formaldehydabspalter. Die lokale Kanzerogenität des Hydrolyseprodukts Formaldehyd ist ausführlich dokumentiert (Greim 2000 b; Hartwig 2010). Formaldehyd ruft Nasentumoren hervor, jedoch erst bei Konzentrationen, die die Entgiftungskapazitäten des Nasengewebes überschreiten. Daher ist Formaldehyd in Kanzerogenitäts-Kategorie 4 eingestuft.

Aufgrund der lokalen kanzerogenen Wirkung von Formaldehyd könnte in Analogie zu Formaldehyd eine Einstufung in Kanzerogenitäts-Kategorie 4 erfolgen. Da jedoch kein MAK-Wert für das Gemisch aus 4-(2-Nitrobutyl)morpholin und 4,4′-(2-Ethyl-2-nitro-1,3-propandiyl)bismorpholin abgeleitet werden kann, wird es der Kanzerogenitäts-Kategorie 2 zugeordnet und erhält die Fußnote „Voraussetzung für Kategorie 4 prinzipiell erfüllt, aber Daten für MAK- oder BAT-Wert-Ableitung nicht ausreichend“.

MAK-Wert. Es liegen keine Inhalationsstudien mit dem Gemisch am Menschen oder am Tier vor, aus denen ein MAK-Wert abgeleitet werden kann.

Das Gemisch hydrolysiert zu Formaldehyd, Morpholin und 1-Nitropropan (Greim 1994). Die schnelle Hydrolyse von 4,4′-(2-Ethyl-2-nitro-1,3-propandiyl)bismorpholin ist nachgewiesen, der zweite Bestandteil zerfällt langsamer (siehe „Toxikokinetik und Metabolismus“).

Wegen des Fehlens genauer Daten wird als Worst-Case-Abschätzung davon ausgegangen, dass das Gemisch beim Auftreffen im Atemtrakt durch Hydrolyse sofort den gesamten Formaldehyd freisetzt und dessen Abbau langsamer erfolgt als seine Bildung. Wenn die Entgiftungskapazitäten des Nasengewebes für Formaldehyd überschritten werden, ist mit einer kanzerogenen Wirkung durch Formaldehyd zu rechnen.

Morpholin wirkt ätzend an der Kaninchenhaut und am Auge und bewirkt in einer chronischen Inhalationsstudie an Ratten ab 50 ml/m^3 Nekrosen in den Nasenturbinaten (MAK-Wert 10 ml/m^3) (Greim 1996). Der Dampfdruck von Morpholin beträgt 9,8 hPa bei 20,3 °C (ECHA 2022). 1-Nitropropan wirkt am Auge beim Menschen und bei Kaninchen leicht reizend und in einer Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 422 stehen nach inhalativer Exposition von Ratten Degenerationen und Entzündungen des olfaktorischen Epithels und des Plattenepithels in der Nase ab 48 ml/m^3 im Vordergrund (MAK-Wert 2 ml/m^3). Der Dampfdruck beträgt 13,3 hPa bei 25 °C (Hartwig und MAK Commission 2017). Formaldehyd hat einen MAK-Wert von 0,3 ml/m^3 (0,37 mg/m^3), der vor der lokalen kanzerogenen Wirkung schützt und aus der augenreizenden Wirkung abgeleitet ist (Greim 2000 b; Hartwig 2010) und sein Dampfdruck bei 25 °C beträgt 5185 hPa (OECD 2002).

Der Dampfdruck des Handelsproduktes Bioban^{TM}P-1487 (0,0104 hPa, The Dow Chemical Company 2018) zeigt, dass es als Dampf-Aerosol-Gemisch vorliegen kann (Abschnitt I, DFG 2024).

Für Aerosole von Formaldehydabspaltern ist durch die Impaktierung im Atemtrakt mit einer stärkeren Wirkung als die durch dampfförmigen Formaldehyd verursachte zu rechnen. Dies wurde mit einem anderen Formaldehydabspalter, zu dem eine Inhalationsstudie vorliegt, gezeigt (siehe Begründung *N*,*N*′,*N*′′-Tris(β-hydroxyethyl)hexahydro-1,3,5-triazin; Hartwig und MAK Commission 2023 b).

Für das Gemisch aus 4-(2-Nitrobutyl)morpholin und 4,4′-(2-Ethyl-2-nitro-1,3-propandiyl)bismorpholin kann somit kein MAK-Wert festgesetzt werden.

Eine Spitzenbegrenzung und die Zuordnung zu einer Schwangerschaftsgruppe entfallen.

Bei Anwendung in verdünnten wässrigen Lösungen sollte mit einer vollständigen Hydrolyse gerechnet und daher der MAK-Wert für Formaldehyd (Greim 2000 b; Hartwig 2010) eingehalten werden.

Keimzellmutagene Wirkung. Im Salmonella-Mutagenitätstest, im UDS-Test an primären Rattenhepatozyten und im Chromosomenaberrationstest an CHO-Zellen führte das Gemisch nicht zu genotoxischen Effekten (CalEPA 2010; Greim 1994). Ein $TK^{+/-}$-Test in Mauslymphomzellen zeigte einen konzentrationsabhängigen Anstieg der Mutationshäufigeit. Angaben, ob große oder kleine Kolonien gebildet wurden, fehlen. Ein In-vivo/In-vitro-UDS-Test an Hepatozyten nach oraler Verabreichung des Gemisches an F344-Ratten verlief ebenso negativ wie ein Maus-Mikronukleustest mit oraler Gabe (CalEPA 2010). Untersuchungen an Keimzellen liegen nicht vor.

Auch Formaldehyd zeigt nur mit hohen intraperitonealen Dosierungen positive Effekte im Maus-Mikronukleustest, nicht aber nach oraler Gabe (Greim 2000 b), sodass trotz der negativen oralen In-vivo-Tests eine keimzellmutagene Wirkung des Gemisches aus 4-(2-Nitrobutyl)morpholin und 4,4′-(2-Ethyl-2-nitro-1,3-propandiyl)bismorpholin nach Inhalation nicht völlig ausgeschlossen werden kann.

Formaldehyd ist in Kategorie 5 für Keimzellmutagene eingestuft. Dies bedeutet, dass bei Einhaltung des MAK-Wertes von 0,3 ml/m^3 nur ein sehr geringer Beitrag zum genetischen Risiko für den Menschen zu erwarten ist (Greim 2000 b).

Das Gemisch aus 4-(2-Nitrobutyl)morpholin und 4,4′-(2-Ethyl-2-nitro-1,3-propandiyl)bismorpholin könnte zwar in Analogie zu Formaldehyd in die Kategorie 5 für Keimzellmutagene eingestuft werden, jedoch kann für das Gemisch kein MAK-Wert festgesetzt werden.

Da Daten zur systemischen Bioverfügbarkeit von 4-(2-Nitrobutyl)morpholin und 4,4′-(2-Ethyl-2-nitro-1,3-propandiyl)bismorpholin und dem durch Hydrolyse freigesetzten Formaldehyd fehlen, liegt kein experimenteller Beleg vor, dass der freigesetzte Formaldehyd in aktiver Form die Keimzellen erreicht. Daher wird das Gemisch aus 4-(2-Nitrobutyl)morpholin und 4,4′-(2-Ethyl-2-nitro-1,3-propandiyl)bismorpholin in Kategorie 3 B für Keimzellmutagene eingestuft.

Hautresorption. Es liegen keine experimentellen Untersuchungen zur dermalen Resorption des Gemisches von 4-(2-Nitrobutyl)morpholin und 4,4′-(2-Ethyl-2-nitro-1,3-propandiyl)bismorpholin vor. Es gibt keine Daten mit wiederholter Gabe, aus denen sich ein systemischer NOAEL ableiten lässt.

Modellrechnungen liefern für eine gesättigte 1,1%ige wässrige Lösung des Gemisches Gesamtaufnahmen von maximal 13,6 mg für 4-(2-Nitrobutyl)morpholin und 0,24 mg 4,4′-(2-Ethyl-2-nitro-1,3-propandiyl)bismorpholin (siehe Abschnitt „Toxikokinetik und Metabolismus“) unter Standardbedingungen.

Aus 4-(2-Nitrobutyl)morpholin kann ein Molekül Formaldehyd freigesetzt werden, dies entspricht bezogen auf die Masse 16 % (30,03 g/mol Formaldehyd / 188,2 g/mol 4-(2-Nitrobutyl)morpholin). Aus 4,4′-(2-Ethyl-2-nitro-1,3-propandiyl)bismorpholin können zwei Moleküle Formaldehyd freigesetzt werden, dies entspricht 21 % (2 × 30,03 g/mol Formaldehyd / 287,4 g/mol 4,4′-(2-Ethyl-2-nitro-1,3-propandiyl)bismorpholin).

Durch die beiden im Gemisch enthaltenen Substanzen können über einen Zeitraum von einer Stunde maximal 2,226 mg Formaldehyd/2000 cm^2 ((13,6 mg × 0,16) + (0,24 mg × 0,21)) aufgenommen und freigesetzt werden. Demnach wären das etwa 46 µg/1,25 Minuten (mittlere Halbwertszeit des Formaldehyds im Blut; Kaden et al. 2010). Die transdermale Aufnahme in den letzten sechs Halbwertszeit-Intervallen führt demnach zu einer im Blut zirkulierenden Formaldehydmenge

von (46 + 23 + 11,5 + 6 + 3 + 1,5) µg = 91 µg. Der physiologische bedingte Formaldehydspiegel im Blut des Menschen beträgt etwa 2–3 mg/l (10–15 mg in 5 Liter Blut, frei und reversibel gebunden) (Heck et al. 1985).

Aus 4-(2-Nitrobutyl)morpholin kann ein Molekül 1-Nitropropan gebildet werden. Dies entspricht 47 % (89,09 g/mol Nitropropan / 188,2 g/mol 4-(2-Nitrobutyl)morpholin). Aus der berechneten Aufnahme von 13,6 mg 4-(2-Nitrobutyl)morpholin aus einer 1,1%igen Lösung des Gemisches ergibt sich eine dermal resorbierte Menge von 6,4 mg 1-Nitropropan.

Die systemische NOAEC für 1-Nitropropan nach 47-tägiger täglicher Inhalation beträgt bei Ratten 48 ml/m^3 (177 mg/m^3). Daraus ergibt sich bei Extrapolation auf eine chronische Exposition und Übertragung auf den Menschen (177 mg/m^3 × 10 m^3 × 7 Tage / 5 Tage / 4 (Zeitextrapolation) / 2 (Übertragung Tier-Mensch) / 2 (erhöhtes Atemvolumen am Arbeitsplatz)) eine systemisch tolerable Menge von 155 mg (Hartwig und MAK Commission 2017). Im Vergleich dazu ist die durch das Gemisch über die Haut aufgenommene Menge an Nitropropan zu vernachlässigen.

Der zusätzliche berechnete Eintrag durch transdermal aufgenommenen Formaldehyd und 1-Nitropropan ist unbedeutend und es erfolgt weiterhin keine Markierung mit „H“.

Sensibilisierende Wirkung. Es gibt anhand der aktuellen Datenlage keine Notwendigkeit für eine Änderung der Markierung. Die Markierung mit „Sh“ wird beibehalten, es erfolgt weiterhin keine Markierung mit „Sa“.

Anmerkungen

Interessenkonflikte

Die in der Kommission etablierten Regelungen und Maßnahmen zur Vermeidung von Interessenkonflikten (https://www.dfg.de/mak/interessenkonflikte) stellen sicher, dass die Inhalte und Schlussfolgerungen der Publikation ausschließlich wissenschaftliche Aspekte berücksichtigen.

Literatur

CalEPA (California Environmental Protection Agency) (2010) Summary of toxicology data, 4-(2-nitrobutyl)morpholine (major component) and 4,4'-(2-ethyl-2-nitrotrimethylene)dimorpholine (minor component). Sacramento, CA: CalEPA, Department of Pesticide Regulation, Medical Toxicology Branch

DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft), Hrsg (2024) MAK- und BAT-Werte-Liste 2024. Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen und Beurteilungswerte in biologischem Material. Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Mitteilung 60. Erratum. Düsseldorf: German Medical Science. https://doi.org/10.34865/mbwl_2024_deu_err

ECHA (European Chemicals Agency) (2022) Morpholine (CAS Number 110-91-8). Registration dossier. Joint submission, first publication 02 Mar 2011, last modification 06 Apr 2022. https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/13364, abgerufen am 07 Feb 2023

ECHA (European Chemicals Agency) (2023) Substance infocard – 4-(2-Nitrobutyl)morpholine (CAS Number 2224-44-4). https://echa.europa.eu/de/substance-information/-/substanceinfo/100.017.045, abgerufen am 07 Aug 2023

Europäisches Parlament, Europäischer Rat (2008) Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 2008 über die Einstufung, Kennzeichnung und Verpackung von Stoffen und Gemischen, zur Änderung und Aufhebung der Richtlinien 67/548/EWG und 1999/45/EG und zur Änderung der Verordnung (EG) Nr. 1907/2006 (Text von Bedeutung für den EWR). ABl L (353): 1–1355

Fiserova-Bergerova V, Pierce JT, Droz PO (1990) Dermal absorption potential of industrial chemicals: criteria for skin notation. Am J Ind Med 17(5): 617–635. https://doi.org/10.1002/ajim.4700170507

Greim H, Hrsg (1994) 4-(2-Nitrobutyl)morpholin und 4,4′-(2-Ethyl-2-nitro-1,3- propandiyl)bismorpholin. In: Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. 20. Lieferung. Weinheim: VCH. Auch erhältlich unter https://doi.org/10.1002/3527600418.mb222444kmxd0020

Greim H, Hrsg (1996) Morpholin. In: Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. 23. Lieferung. Weinheim: VCH. Auch erhältlich unter https://doi.org/10.1002/3527600418.mb11091d0023

Greim H, Hrsg (2000 a) 4-(2-Nitrobutyl)morpholin und 4,4′-(2-Ethyl-2-nitro-1,3-propandiyl)bismorpholin. In: Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. 30. Lieferung. Weinheim: Wiley-VCH. Auch erhältlich unter https://doi.org/10.1002/3527600418.mb222444kmxd0030

Greim H, Hrsg (2000 b) Formaldehyd. In: Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. 31. Lieferung. Weinheim: Wiley-VCH. Auch erhältlich unter https://doi.org/10.1002/3527600418.mb5000d0031

Hartwig A, Hrsg (2010) Formaldehyd. In: Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. 48. Lieferung. Weinheim: Wiley-VCH. Auch erhältlich unter https://doi.org/10.1002/3527600418.mb5000d0048

Hartwig A, MAK Commission (2017) 1-Nitropropan. MAK Value Documentation in German language. MAK Collect Occup Health Saf 2(2): 800–821. https://doi.org/10.1002/3527600418.mb10803d0063

Hartwig A, MAK Commission (2023 a) Komponenten von Kühlschmierstoffen, Hydraulikflüssigkeiten und anderen Schmierstoffen. MAK-Begründung, Nachtrag. MAK Collect Occup Health Saf 8(2): Doc034. https://doi.org/10.34865/mb0215khsdgt8_2ad

Hartwig A, MAK Commission (2023 b) N,N′,N′′-Tris(β-hydroxyethyl)hexahydro-1,3,5-triazin. MAK-Begründung, Nachtrag. MAK Collect Occup Health Saf 8(3): Doc056. https://doi.org/10.34865/mb471904kskd8_3ad

Heck H d'A, Casanova-Schmitz M, Dodd PB, Schachter EN, Witek TJ, Tosun T (1985) Formaldehyde (CH_2O) concentrations in the blood of humans and Fischer-344 rats exposed to CH_2O under controlled conditions. Am Ind Hyg Assoc J 46(1): 1–3. https://doi.org/10.1080/15298668591394275

Henschler D, Hrsg (1987) N-Nitrosamine. In: Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. 13. Lieferung. Weinheim: VCH. Auch erhältlich unter https://doi.org/10.1002/3527600418.mb0b02grpd0013

Kaden DA, Mandin C, Nielsen GD, Wolkoff P (2010) Formaldehyde. In: WHO (World Health Organization), Hrsg. WHO guidelines for indoor air quality: selected pollutants. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe. S. 103–156. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/260127/9789289002134-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y, abgerufen am 10 Feb 2023

OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development) (2002) Formaldehyde (CAS No 50-00-0). SIDS Initial Assessment Report. Paris: OECD. https://hpvchemicals.oecd.org/ui/handler.axd?id=5525377e-1442-43d0-8c76-f8cacfadf8bb, abgerufen am 07 Feb 2023

The Dow Chemical Company (2018) Bioban™ P-1487 Antimicrobial Agent. Safety Data Sheet. Issue Date 08/15/2018. Midland, MI: The Dow Chemical Company. https://sds.chemtel.net/docs/Asbury%20Carbons%20Inc-0001931/Site%20SDS/The%20Dow%20Chemical%20Company_Bioban%20P-1487%20Antimicrobial%20Agent%20(GHS)_Unknown_08-15-2018_English.pdf, abgerufen am 08 Nov 2023

Tibaldi R, ten Berge W, Drolet D (2014) Dermal absorption of chemicals: estimation by IH SkinPerm. J Occup Environ Hyg 11(1): 19–31. https://doi.org/10.1080/15459624.2013.831983

US EPA (US Environmental Protection Agency) (2015) Bioban P-1487 preliminary work plan. Registration review: initial docket case number 3028. Docket number EPA-HQ-OPP-2014-0802. Washington, DC: US EPA. https://downloads.regulations.gov/EPA-HQ-OPP-2014-0802-0002/content.pdf, abgerufen am 05 Jun 2024

US EPA (US Environmental Protection Agency) (2022) EPI Suite TM – Estimation Programm Interface v4.11. US EPA. https://www.epa.gov/sites/default/files/2015-09/episetup_v411_3.exe, abgerufen am 24 Jun 2022